

УДК 597.2/5:577.151.04

ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ РЫБ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ЭКОЛОГО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ИНДИКАТОРЫ АНТРОПОГЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ВОДНУЮ СРЕДУ (ОБЗОР)

Е. В. Борвинская, Л. П. Смирнов, Н. Н. Немова

Институт биологии Карельского научного центра РАН

В обзоре дана оценка изученности проблемы влияния разных типов антропогенного загрязнения водной среды: тяжелых металлов, полихлорированных бифенилов, полиароматических соединений, комплексного загрязнения – на активность глутатион-S-трансфераз (GST), ферментов фазы II биотрансформации ксенобиотиков у различных видов рыб. Показана их эколого-биохимическая роль в развитии ответных реакций на воздействие токсикантов, подчеркивается необходимость детального исследования изоферментного состава GST в связи с отсутствием единого мнения о целесообразности использования этого фермента как биомаркера загрязнения водной среды из-за противоречивости получаемых результатов. Одной из причин такой ситуации является чрезвычайно слабая изученность изоферментного состава и группового распределения представителей семейства GST, выявленных у рыб.

К л ю ч е в ы е с л о в а : глутатион-S-трансфераза, рыбы, тяжелые металлы, полихлорированные бифенилы, полиароматические углеводороды, смешанное загрязнение.

E. V. Borvinskaya, L. P. Smirnov, N. N. Nemova. GLUTATHIONE-S-TRANSFERASES IN FISH – INDICATORS OF HUMAN IMPACT ON THE AQUATIC ENVIRONMENT (REVIEW)

The review evaluates how well the problem of the effect of various types of anthropogenic water pollution (heavy metals, PCBs, PAH, mixed pollution) on the activity of glutathione-S-transferase (GST), and enzymes at phase II of xenobiotic biotransformation in different fish species has been studied. Their ecological-biochemical role in development of responses to toxic impact is demonstrated. We stress the need for detailed research into GST isoenzyme composition since there is no agreement as to expediency of using this enzyme as a biomarker of water pollution because the results obtained are rather contradictory. One of the reasons for that is very poor knowledge of the isoenzyme composition and group distribution of GST family representatives in fish.

Key words: glutathione-S-transferase, fish, heavy metals, polychlorinated biphenyls, polyaromatic hydrocarbons, mixed pollution.

Проблема устойчивости организма, его адаптации к изменяющимся условиям среды остается одной из ключевых проблем био-

логии. Несмотря на то что приспособительные возможности живых систем проявляются на всех уровнях биологической организации – от

молекулярного до биоценотического, персистенция того или иного вида в конечном счете определяется адаптационными возможностями каждой отдельной особи, реализующимися на биохимическом уровне.

В настоящее время мир живого сталкивается и вынужден адаптироваться к постоянному росту в окружающей среде уровня и разнообразия чужеродных химических соединений техногенного происхождения, не встречающихся в природе. Известно, что обезвреживание и выведение ксенобиотиков различного типа у животных осуществляется путем метаболических превращений через фазы I и II биотрансформации. В реакциях детоксикации задействован большой спектр энзимов, тем не менее в мониторинговых исследованиях наиболее часто используются ферменты первой фазы биотрансформации – этоксирезорифин O-деэтилаза (EROD) и цитохром P450 (CYP1A) [Whyte et al., 2000]. Кроме этого, предприняты неоднократные попытки использовать для этих целей глутатион-S-трансферазы (GST, E.C.2.5.1.18) – представителей каскада ферментов фазы II биотрансформации ксенобиотиков [Burgeot et al., 1996; Gallagher et al., 2001]. GST активно участвуют в обезвреживании токсичных поллютантов, таких как различные полиароматические углеводороды, хлорированные бифенилы, тяжелые металлы и др. [Padrós et al., 2003; Ahmad et al., 2006; Cazenave et al., 2006]. Кроме того, глутатион-S-трансферазы, наряду с такими типичными антиоксидантными ферментами, как каталаза, супероксиддисмутаза и глутатион пероксидаза, принимают участие в защите клетки от последствий окислительного стресса.

Состояние водных экосистем в большей степени, чем наземных, зависит от факторов среды, потому что гидробионты особо чувствительны к нарушению ее химического состава. Рыбы, в отличие от других представителей обширной группы обитателей водных пространств, являются наиболее удобными объектами в исследованиях, позволяющих установить степень влияния на живой организм различных факторов, в том числе обладающих токсическими свойствами [Немова, Высоцкая, 2004]. Они интегрируют неблагоприятные эффекты комплекса различных воздействий, имеют достаточно большие размеры и продолжительность жизни, обладают резистентностью к сублетальным воздействиям различных веществ, могут быть использованы для прогноза изменений в водных средах [Кашулин, 2000; Немова, 2005].

В настоящее время непрерывно растет список работ по изучению влияния различных факторов среды, главным образом антропогенного

происхождения, на активность GST у гидробионтов. Тем не менее в научном сообществе до сих пор не выработано единого мнения и ведется активная дискуссия о целесообразности использования GST как биомаркера загрязнения водной среды [Stephensen et al., 2000; Mdegela et al., 2006a, b]. Это связано с тем, что в некоторых экспериментах по воздействию ксенобиотиков на гидробионтов не было отмечено достоверных изменений активности фермента или полученные результаты были противоречивы [Filho et al., 2001; Porte et al., 2002; van der Oost et al., 2003; Sanchez et al., 2005; Krca et al., 2007]. С другой стороны, свойства, изоферментный состав и принадлежность к той или иной группе у представителей семейства GST, выявленных у рыб, до сих пор практически не изучены, хотя исследования в этой области могли бы внести вклад в разрешение споров о применимости GST как биомаркера и понимание причин противоречивости получаемых разными авторами результатов [Blanchette et al., 2007; Vieira et al., 2008].

Цель представленного обзора литературы – обобщить накопленные данные по влиянию различных антропогенных загрязнителей на активность глутатион-S-трансфераз рыб и оценить возможность применения этих ферментов как показателей экологического благополучия организмов при эколого-биохимическом мониторинге и тестировании.

Влияние тяжелых металлов на активность GST

Среди загрязнителей, способных индуцировать сильнейший окислительный стресс, особое внимание привлекают тяжелые металлы (ТМ) благодаря их способности аккумулироваться в организмах и накапливаться в пищевой цепи [Fernandes et al., 2008].

Одним из патогенных эффектов, который обнаруживают многие ТМ, является их модифицирующее воздействие на стабильность клеточных мембран, от которых зависит жизнеспособность клетки в целом. Они способны как напрямую связываться с липидными молекулами, изменяя их заряд и внутреннюю конфигурацию, так и действовать опосредованно, запуская процесс образования свободных радикалов [Свес, 1990]. Токсичность ТМ чаще всего обусловлена их переходной валентностью, которая позволяет вовлекать ионы металлов в окислительно-восстановительные циклы. Например, восстановление меди, железа и хрома сопряжено с распадом перекиси водорода и образованием гидроксильных радикалов,

которые в свою очередь могут непосредственно взаимодействовать с макромолекулами и инициировать каскад перекисного окисления липидов [Kehrer, 2000; Chapman et al., 2004; Moriwaki et al., 2008].

Участие GST в элиминации последствий воздействия продуктов металл-индуцированного окислительного стресса было показано у многих видов. Инъекция 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ хлорида кадмия привела к быстрой, но кратковременной индукции активности EROD в печени морского карася (*Sparus aurata*), тогда как активация GST наступала позже и сохранялась в течение всего периода воздействия (до 48 часов) [Bouraoui et al., 2008].

Аналогичный эффект получили Ким и соавторы [Kim et al., 2009] при изучении экспрессии глутатион-S-трансферазы у иглобрюха (*Takifugu obscurus*), содержавшегося в воде с хлоридом кадмия в концентрации 0,005 мг/л. Из выделенных четырех субъединиц GST две (GST микросом и GST класса μ) демонстрировали времязависимое изменение экспрессии с максимумом содержания транскриптов через 24 часа воздействия, еще одна (класса θ) – кратковременные пики активации синтеза на 6 и 48-й час. В то же время отсутствовала экспрессия субъединицы GST класса α , в значительном количестве представленной в кишечнике и печени *T. obscurus*.

Положительная корреляция была выявлена между количеством транскриптов GST класса θ и концентрацией цинка (0,001–0,1 мМ) в первичной культуре клеток изолированного эпителия жабр радужной форели (*Oncorhynchus mykiss*) [Walker et al., 2007]. Неравномерная экспрессия субъединиц GST после инъекции 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ оксида хрома (VI) наблюдалась в печени зимней камбалы (*Pseudopleuronectes americanus*) [Chapman et al., 2004].

Кривые зависимости активности GST от концентрации металла имеют выраженную колоколообразную форму, когда при увеличении дозы металла активность фермента сначала нарастает, а затем начинает снижаться. Такие результаты были, например, получены при искусственном хроническом воздействии ионов меди на карася (*Carassius auratus*) в среде с диапазоном концентраций загрязнителя от 0,0025 до 0,25 мг/л. Максимум активности GST наблюдался при концентрации CuSO_4 – 0,005 мг/мл [Liu et al., 2006]. Значительная редукция активности GST была отмечена в жабрах молоди карпа (*Cyprinus carpio*) после воздействия хлорида цинка в концентрации 0,1 мМ в течение 48 часов [Franco et al., 2008], а воздействие 20 μM (0,003 г/л) и 500 μM сульфата железа приводит к дозозависимой супрессии GST в гепато-

панкреасе и почках карася (*Carassius auratus*) [Bagnyukova et al., 2006]. Подавляющее влияние на активность GST высоких концентраций хрома (1 мМ) обнаружено в почках угря (*Anguilla anguilla*) [Ahmad et al., 2006].

В печени ельца (*Leuciscus alburnoides*) из водоема, расположенного в зоне медного рудника и загрязненного медью (60–110 нМ) и селеном (200 нМ), обнаружена более высокая активность GST по сравнению с рыбами из экологически чистой зоны [Lopes et al., 2001].

Выявлена отрицательная коррелятивная связь между активностью GST и перекисным окислением липидов в печени остроноса (*Liza saliens*) из залива Esmoriz-Paramos (Португалия) [Fernandes et al., 2008]. Сен и Семиз [Sen, Semiz, 2007] показали, что активность GST в цитозольной фракции печени *L. saliens* подавляется ТМ, которые по степени ингибирующего действия расположены в следующем порядке: Hg (0,1 мМ) > Sb (0,1 мМ) > Cd (0,1 мМ) > Cu (0,1 мМ) > Zn (0,1 мМ) > Fe^{3+} (1 мМ) > Co (1 мМ) > Fe^{2+} (1 мМ), что согласуется с результатами, полученными для гомогенатов жабр радужной форели (*Oncorhynchus mykiss*) [Arabi, Alaeddini, 2005]. Эффект ингибирования можно частично уменьшить, увеличивая количество глутатиона в инкубационной смеси [Sen, Semiz, 2007].

У мраморного клариаса (*Clarias gariepinus*), выловленного вблизи шести крупных промышленных предприятий на реке Огун (Нигерия), накоплению металлов соответствовало значительное увеличение активности GST и уровня восстановленного глутатиона во всех органах, кроме жабр, где наблюдалось падение активности GST и содержания восстановленного глутатиона (GSH) [Farombi et al., 2007].

В водной среде тяжелые металлы обычно присутствуют в достаточно низких концентрациях, и, как правило, обитатели водоемов сталкиваются либо со смесью нескольких металлов, либо с металлом в комбинации с органическими загрязнителями [Eckwert et al., 1997]. Пандей с соавторами [Pandey et al., 2008], проводя в течение 30 дней аквариальный эксперимент по действию смеси металлов CuCl_2 (50 $\mu\text{g}/\text{l}$), CdCl_2 (80 $\mu\text{g}/\text{l}$), FeCl_2 (750 $\mu\text{g}/\text{l}$) и NiCl_2 (150 $\mu\text{g}/\text{l}$) на пятнистого змееголова (*Channa punctata*), наблюдали снижение в тканях активности GST и уровня восстановленного глутатиона.

Как происходит ингибирование активности GST тяжелыми металлами, до сих пор не выяснено. Некоторые исследователи полагают, что этот эффект связан с истощением клеточных запасов восстановленного глутатиона [Stacey, Klaassen, 1981]. Сульфгидрильные группы низ-

комолекулярных тиолов, таких как глутатион, обладают высокой афинностью к катионам ТМ и в первую очередь участвуют в их инактивации, определяя такой важный параметр устойчивости клетки, как металл-связывающая емкость цитоплазмы [Rabestein et al., 1985]. Кроме того, защитный эффект глутатиона обуславливается его способностью нейтрализовать свободные радикалы и таким образом блокировать перекисное окисление липидов. Истощение запасов восстановленного глутатиона подвергает риску многие аспекты обеспечения жизнедеятельности клетки, и в том числе саму антиоксидантную систему [Wu et al., 2007].

Существует мнение, что снижение активности GST может быть связано с взаимодействием ТМ с сульфгидрильными группами самого фермента [Iskan et al., 1995; Coban et al., 1996; Sen, Semiz, 2007].

Еще один механизм подавления металлами активности GST, вероятно, осуществляется через регуляцию экспрессии фермента. В частности, Cr (VI) и его восстановленный продукт Cr (III) ингибируют связывание ядерного фактора транскрипции каппа-В (NF-κB) с промотором генов супероксиддисмутазы, ксантин оксидазы и GST. Ингибирование NF-κB не дает возможности защитной системе клеток, в том числе связанной с GST класса π, блокировать активные формы кислорода, индуцирующие апоптоз [Charpman et al., 2004].

Таким образом, воздействие как низких, так и высоких концентраций ТМ способно модулировать активность GST, что отражает важную роль фермента в преодолении последствий токсического воздействия. Индукция GST может считаться адаптацией, позволяющей биологическим системам частично или полностью преодолевать окислительный стресс, вызванный ТМ [Liu et al., 2006]. Однако из-за большого реакционного потенциала, которым обладают многие ТМ, в высоких концентрациях они способны подавлять защитные ферментные системы клетки, ставя под вопрос ее дальнейшее выживание в неблагоприятных условиях среды [Bouraqoui et al., 2008].

Влияние полихлорбифенилов на активность GST

Полихлорированные бифенилы (PCB), диоксины и ртуть называют «суперэкоксикантами XXI века» из-за их чрезвычайной устойчивости в природе и способности к циркуляции по пищевой цепи и максимальной аккумуляции у видов, стоящих на верхних ступенях трофической пирамиды.

Многочисленные эксперименты по воздействию различных доз (до 70 мг/кг или до 22 мг/л) PCB на GST лосося (*Salmo salar*), радужной форели (*Oncorhynchus mykiss*), угря (*Anguilla anguilla*) и карпа (*Cyprinus carpio*) показывают стойкий длительный эффект (до 9 недель) дозы- и времязависимой индукции [Pérez-López et al., 2002a, b; Schmidt et al., 2004; Arukwe, Nordbo, 2008]. При этом было показано, что процесс индукции ассоциирован преимущественно с GST класса π, что позволяет использовать эти изоэнозимы как специфические биомаркеры воздействия PCB [Pérez-López et al., 2002b; Arukwe, Nordbo, 2008]. Наряду с GST под воздействием хлорированных бифенилов происходит активация и других компонентов системы детоксикации, в том числе CYP1A1 [Arukwe, Nordbo, 2008]. Зачастую ответная реакция GST развивается с задержкой относительно ферментов фазы I биотрансформации, что подтверждает независимость их активации. Так, при воздействии смеси PCB «Clophen A40» на самок камбалы (*Pleuronectes platessa*) реакция развивалась лишь на 16-й день, но не на 10-й, как в случае с CYP1A1 [Boon et al., 1992].

Активность GST в печени американского карликового сомика (*Ameiurus nebulosus*), пойманного в загрязненной зоне реки Сент-Лоуренс (Канада), была в 3 раза выше, чем в контроле. Еще более высокие значения обнаружены в мышцах и почках. При этом содержание PCB в мышцах было в 22 раза выше по сравнению с рыбами из чистой зоны [Otto, Moon, 1996].

Анализ экспрессии GST в печени и почках угря (*Anguilla anguilla*) в ответ на токсический стресс, вызванный смесью PCB, показал, что GST в этих органах существует в виде трех изоформ, значительно отличающихся по своим свойствам. Однократная инъекция PCB в дозе 25 мг/кг приводила к значительной индукции всех изоформ GST в печени, тогда как в почках уровень экспрессии фермента оставался без изменений [Pérez-López et al., 2002a].

Однако не все хлорзамещенные соединения бифенилов оказывают индуцирующее действие на GST. Так, планарный 3,3',4,4',5-пентахлорбифенил, который также называют «антиэстрогеном» (PCB-105), скармливали с пищей двум видам рыб в течение 4 дней до достижения общей дозы ксенобиотика, равной 10 мг/кг. Через 17 дней у форели (*Oncorhynchus mykiss*) была отмечена значительная индукция EROD и CYP1A1, тогда как активность GST была существенно снижена. А у трески (*Gadus morhua*) активность GST не показала изменений относительно контроля, несмотря на то что содержание PCB в тканях выросло в 1000 раз [Bernhoft et al., 1994].

Влияние полиароматических углеводов

Наиболее известным и одним из самых опасных представителей группы полиароматических углеводов (ПАУ) считается бензпирен (БП) – мощный канцероген, образующийся при сгорании углеводородного топлива. Особенностью метаболизма бензпирена является то, что он активируется ферментами фазы I биотрансформации ксенобиотиков, которые превращают его в истинный канцероген – дигидроксиэпоксид, способный встраиваться в молекулы ДНК и стимулировать как мутагенез, так и канцерогенез. Исправление ошибок первой фазы биотрансформации происходит за счет ферментов фазы II, в том числе GST, которые катализируют связывание электрофильной функциональной группы активированного метаболита с восстановленным глутатионом и тем самым дезактивируют его. В связи с этим предполагают, что этот фермент играет большую роль в устойчивости организмов к индуцированному канцерогенезу [Varanasi et al., 1987; Stalker et al., 1991].

В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные по различной восприимчивости к ПАУ-индуцированному раку печени, отмеченной у двух близкородственных видов сем. Ictaluridae: относительно нечувствительного канального сома (*Ictalurus punctatus*) и более чувствительного карликового сомика (*Ameiurus nebulosus*). Однократная инъекция бензпирена в дозе 10 мг/кг не вызывала индукции GST в печени рыб, однако базовый уровень активности GST, отмеченный у *I. punctatus*, был в 1–2 раза выше, чем у *A. nebulosus* [Willett et al., 2000]. У двух видов камбал – морского языка (*Parophrys vetulus*), чувствительного к индуцированной неоплазии печени, и звездчатой камбалы (*Platichthys stellatus*), более устойчивой к новообразованиям в печени, обнаружен слабый ответ GST на воздействие БП и комплекса загрязнителей, выделенного из осадков в промышленных районах. Однако изучение экспрессии изоформ GST показало наличие у *P. stellatus* двух высокоактивных в отношении оксидов ПАУ изоформ GST, которых нет у *P. vetulus* [Collier et al., 1992]. Авторы предполагают, что именно эти изоформы стимулируют конъюгацию GSH с интермедиатами БП (например, BP-4,5-oxide) у *P. stellatus*. При введении обеим рыбам равных доз бензпирена у *P. stellatus* обнаружен более низкий, чем у *P. vetulus*, уровень метаболитов БП, способных связываться с ДНК.

Данные литературы свидетельствуют о значительных различиях в действии БП на активность GST у различных видов рыб. Так, отсут-

ствие реакции GST на БП в концентрации 2 и 50 мг/кг наблюдалось у лиманды (*Limanda limanda*) в течение 8 дней после перорального введения [van Schanke et al., 2001] и при внутрибрюшинном введении 5 мг/кг у морского языка (*P. vetulus*) [Collier, Varanasi, 1991]. В последнем случае также отсутствовала реакция GST на такие характерные индукторы, как фенобарбитал (100 мг/кг), транс-стилбеносид (500 мг/кг) и смесь полихлорбифенилов Aroclor 1254 (100 мг/кг).

Отсутствие значительных изменений GST печени было отмечено у мраморного морского ерша (*Sebasticus marmoratus*) после инъекции БП в дозе 10 мг/кг [Wang et al., 2006]. В то же время Yu с соавторами [Wu et al., 2007], изучая влияние наиболее часто встречающихся в водной среде концентраций БП (до 1000 нг/л), выявили существенный рост активности GST в селезенке *S. marmoratus* на 7 день после использования токсиканта в дозе 10, 100 и 1000 нг/л, что говорит о высокой чувствительности данного вида рыб к органическому загрязнению. При концентрациях 10 и 100 нг/л индукция сохранялась до 25 дней, а при 1000 нг/л в конце эксперимента произошло снижение активности GST, возможно, из-за истощения запасов восстановленного глутатиона в клетке.

Содержание мраморного клариаса (*Clarias gariepinus*) в воде с небольшими концентрациями БП (до 5 мг/кг) показало отсутствие в печени активации EROD и GST, тогда как при дозе 5 мг/кг значительное увеличение активности EROD развивалось уже на первый, а GST – на третий день воздействия. При этом более выраженный ответ был отмечен у самок по сравнению с самцами, что, возможно, свидетельствует об их большей устойчивости к загрязнению ПАУ [Mdegela et al., 2006a, b].

У арктического гольца (*Salvelinus alpinus*) было зафиксировано усиление ответа на восьмой день после двукратных инъекций БП в дозе 3 мг/кг [Padrós et al., 2003]. У молоди морского карася (*Sparus aurata*) при однократной внутрибрюшинной инъекции 20 мг/кг БП была отмечена тенденция к повышению активности GST, усиление которой стало значимым через 48 часов [Banni et al., 2008]. Активность GST у морского леща (*Rhabdosargus sarba*) значительно увеличивалась на третий день после инъекции 35 мг/кг БП, тогда как активность EROD оставалась неизменной [Xu et al., 2001].

К другим наиболее часто встречающимся в водоемах ароматическим токсикантам относятся различные галогензамещенные производные бензола (ХБ). Продукты хлорирования бензола широко применяются в промышленности для производства полимеров, резины, лакокрасоч-

ных изделий, пестицидов и др. Значительная часть их попадает в окружающую среду в составе отходов целлюлозно-бумажных, сталелитейных и нефтеперерабатывающих предприятий и в активированном осадке водоочистительных объектов [Qian et al., 2004].

Активация GST была показана при внутривенной инъекции хлорбензола (до 2,0 мг/кг), 1,3-дихлорбензола (до 0,8 мг/кг), 1,4-дихлорбензола (до 0,63 мг/кг) и п-хлорметилбензола (до 0,75 мг/кг) карасям (*Carassius auratus*) в течение 30 дней [Qian et al., 2004]. Кратковременное воздействие 1,2-дихлорбензола в концентрациях до 10 мг/л и 1,4-дихлорбензола до 5 мг/л на дженинзию (*Jenynsia multidentata*) не повлияло на активность GST в печени, однако в жабрах и в мозгу активация GST была зафиксирована при 0,5 мг/л 1,2-дихлорбензола [Monferran et al., 2008]. Предполагается, что отсутствие активации GST в печени *J. multidentata* говорит о том, что детоксикация ХБ может происходить не как у карася путем образования конъюгатов с глутатионом, а, например, через формирование сульфатов и глюкуронидов.

Снижение активности GST в мозге у молодого карпа (*Cyprinus carpio*) вызывало действие всех концентраций (до 0,2 мг/л) водного раствора гексахлорбензола в течение 20 дней на фоне уменьшения доли восстановленного глутатиона. Возможно, это связано с большой повреждающей способностью гексахлорбензола, так как известно, что токсичность ХБ значительно увеличивается с повышением количества галогенных групп [Song et al., 2006].

В составе жидкого топлива и в продуктах его деградации присутствует смесь различных ПАУ, которая может вызвать токсический эффект, уровень которого отличается от такового составляющих. Проведенные эксперименты свидетельствуют об участии фермента в нейтрализации токсического действия компонентов нефти. Так, мраморного бубыря (*Pomatoschistus microps*) в течение 96 часов подвергали действию 15 и 30%-й водной фракции топливного масла #4 WAF, симулируя разлив нефти. Уровень индукции GST, вызванной #4 WAF, почти в два раза был выше такового, вызванного бензпиреном [Vieira et al., 2008]. Такой же результат был получен в другом токсикологическом тесте, где молодая савала (*Prochilodus lineatus*) в течение 15 дней была подвержена действию растворенной в воде фракции дизельного топлива [Simonato et al., 2008].

Данные, полученные на рыбах, пойманных в загрязненных зонах, свидетельствуют о возможности использования GST как биомаркера токсического стресса при нефтяном загряз-

нении. Например, у камбалы (*Lepidorhombus boscii*), отловленной в зоне Иберийского шельфа, обнаружен повышенный уровень GST спустя пять месяцев после массивного разлива нефти [Martínez-Gómez et al., 2006]. У бентофагов *Solea senegalensis*, подвергшихся действию хронического загрязнения (бухта Альхесирос) либо сильного разлива нефти (побережье Галиции) у берегов Испании, GST показала сильную положительную корреляцию с содержанием ПАУ в грунте и маркерами гистопатологии [Jiménez-Tenorio et al., 2008]. У особей одного из видов эквадорских тетр, которых содержали в воде, взятой из реки Varigui (Бразилия) в зоне, где пять лет назад произошел разлив нефти, выявлена повышенная активность GST. Этот факт может свидетельствовать о том, что влияние компонентов нефти на биоту носит долговременный характер и может продолжаться в течение нескольких лет после ликвидации загрязнения [Silva et al., 2009].

Влияние эндокринных деструкторов (ксеноэстрогенов)

Некоторые поллютанты представляют опасность для организмов из-за способности связываться с гормональными рецепторами и вызывать нарушения эндокринной регуляции. Их называют гормональными деструкторами или ксеноэстрогенами. К гормональным деструкторам, попадающим в окружающую среду, прежде всего относят различные фенольные производные. Одним из самых распространенных ксеноэстрогенов является 4-нонилфенол (NP). Это вещество входит в состав некоторых поверхностно-активных веществ (ПАВ), а также применяется для производства смазочных масел и смол.

Естественные эстрогены – это гормональные регуляторы ответных реакций организма на стресс [Andersson, Forlin, 1992]. Типичным ответом на воздействие эстрогенов является подавление активности монооксигеназной системы, что приводит к снижению способности к детоксикации [Ricci et al., 1999; Arukwe et al., 2000; Navas, Segner, 2000; Sole et al., 2000; Elskus, 2004]. Поэтому поступление синтетических эстрогеноподобных веществ в окружающую среду может представлять серьезную угрозу здоровью людей и животных. Как было показано, NP, подобно эстрогенам, способен модулировать экспрессию CYP1A и EROD у многих водных видов, в том числе у рыб. Однако данные по его воздействию на GST противоречивы. Так, обработка самцов лаврака (*Dicentrarchus labrax*) природным эстрогеном 17 β -эстрадиолом в

концентрациях до 5,0 мг/кг и NP в концентрации 50 мг/кг приводила к время- и дозозависимому ингибированию активности EROD и GST [Hughes et al., 2004; Vaccaro et al., 2005]. 17 β -эстрадиол, введенный морскому карасю (*Sparus auratus*) в концентрации 10 мг/кг, также вызывал снижение активности EROD, каталазы и GST, в то время как NP (до 200 мг/кг) активировал GST [Carrera et al., 2007]. Увеличение активности GST, которое затем сменилось времязависимым снижением, было зафиксировано у молоди радужной форели (*Oncorhynchus mykiss*) после воздействия NP в дозе до 2,2 мг/л в течение недели [Uguz et al., 2003]. Также небольшое увеличение активности GST под воздействием NP наблюдалось у атлантической трески (*Gadus morhua*) [Sturve et al., 2006].

В последние годы все больше исследований GST морских видов начинают фокусироваться на выяснении биомаркерных особенностей отдельных изоэнзимов [Mdegela et al., 2006b; Blanchette et al., 2007]. Например, специфичность ответа была показана для субъединицы GST класса μ в гонадах мраморного ривулуса (*Kryptolebias marmoratus*). Воздействие NP приводило к снижению ее экспрессии, тогда как другие синтетические эстрогены – бифенол А и октилфенол – оказывали противоположный эффект [Yu et al., 2008].

Неоднозначность реакции GST на воздействие как эстрогеноподобных соединений, так и самих биологических эстрогенов на различные виды рыб подтверждает необходимость изучения особенностей функционирования фермента. Однако слабая изученность изоферментных профилей GST водных организмов создает трудности в определении детоксикационной и биомаркерной роли отдельных изоформ [Blanchette et al., 2007].

Влияние комплексного загрязнения

Поллютанты обычно присутствуют в окружающей среде в виде сложной смеси, компоненты которой могут либо усиливать, либо подавлять действие друга друга [Fernandes et al., 2008]. GST часто используется в экологическом мониторинге как показатель общего антропогенного загрязнения, вызванного промышленными, бытовыми и сельскохозяйственными отходами.

Наибольшая чувствительность GST как индикатора неспецифического водного загрязнения выявлена у радужной форели (*Oncorhynchus mykiss*), окуня (*Perca fluviatilis*) и плотвы (*Rutilus rutilus*), выловленных в зоне фабрики по производству сланцевого масла, тогда как индукция CYP1A отсутствовала [Tuvikene et al., 1999].

Повышение активности GST, наряду с другими ферментами детоксикации, по сравнению с контрольными рыбами из чистых зон также было показано у тиляпии (*Oreochromis niloticus*) [Pathiratne et al., 2008], морского окуня (*Dicentrarchus labrax*) [Stien et al., 1998], мраморного бубыря (*Pomatoschistus microps*) [Monteiro et al., 2007] и карпа (*Cyprinus carpio*) [Huang et al., 2007].

С. А. Ирейкина (2008), исследуя активность GST полосатой камбалы (*Liopsetta pinnifasciata*), отловленной в разных по уровню антропогенного загрязнения зонах залива Петра Великого в Японском море, обнаружила более высокие значения активности GST у рыб из акватории, сильно загрязненной хлорорганическими пестицидами, нефтепродуктами и тяжелыми металлами по сравнению с таковыми из чистой зоны. Стоит отметить, что индукция фермента у камбалы отличалась слабой индивидуальной, половой и возрастной вариабельностью, что подтверждает применимость GST как показателя, объективно отражающего экологическое состояние морских экосистем.

У окуней (*Dicentrarchus labrax*), помещенных в аквариум с водой, представляющей собой 1%-й раствор вторично обработанных промышленно-городских стоков г. Авейру (Португалия), наблюдали рост активности GST уже через 4 часа, который затем снижался в течение 96 часов после обработки [Gravato, Santos, 2003].

Воздействие осадков загрязненного озера Ya-Er (Китай) на серебряного карася (*Carassius auratus gibelio*) в течение 4 недель вызывало слабую индукцию GST (в 1,4 раза по сравнению с контролем) [Chen et al., 1998]. Слабая реакция GST на промышленное загрязнение была показана для речной камбалы (*Platichthys flesus*) после шестидневного воздействия осадков, собранных из импактных областей побережья Италии [Viganò et al., 2001].

Заключение

Как показал анализ имеющейся в нашем распоряжении литературы, глутатион-S-трансферазы являются незаменимыми компонентами развития биохимической адаптации клеток к воздействию широкого круга всевозможных токсических веществ антропогенного происхождения. Модифицирующее действие на активность GST таких опасных загрязнителей, как галогенированные ПАУ, бифенилы, бензпирен, эстрогеноподобные соединения и тяжелые металлы, подтверждено многочисленными лабораторными и полевыми

исследованиями. Значительная чувствительность GST к большому диапазону химических загрязнений оправдывает применение этих ферментов в качестве биомаркеров для оценки общего антропогенного загрязнения водоемов. Однако высокая чувствительность энзимов соседствует с низкой специфичностью, что создает множество трудностей для исследователей. Некоторые авторы отмечают неубедительность GST как биоиндикатора того или иного вида загрязнения, так как в ряде случаев ответ фермента может быть противоречивым или отсутствовать.

По нашему мнению, успешное использование биомаркеров для эколого-биохимического мониторинга окружающей среды требует четкого понимания механизмов, лежащих в основе той или иной адаптивной реакции. Однако, учитывая недостаточное количество работ, посвященных особенностям функционирования GST у рыб, становится понятным, почему многие исследователи испытывают затруднения в интерпретации полученных результатов. Ситуация усложняется еще и тем, что необходимо иметь в виду влияние на активность GST абиотических факторов среды (температура воды, соленость, концентрация кислорода). Кроме того, варибельность показателей может быть обусловлена таксономической принадлежностью, органной спецификой, физиологическими изменениями, связанными с годовым циклом, полом, возрастом. Также стоит обратить внимание и на субстратную специфичность GST, которая, вероятнее всего, обусловлена разнообразием классов и изоформ ферментов. Тем не менее эти моменты обычно не учитываются при проведении экологических экспериментов [Ruus et al., 2002; Napierska, Podolska, 2005; Napierska et al., 2006; Корецка, Pempkowiak, 2008]. Некоторую «турбулентность» в обсуждаемую проблему также вносит мнение о том, что невозможно создать эмпирическую модель загрязнения в лабораторных экспериментах, основанных на воздействии отдельного токсиканта, поскольку окончательный ответ организма на воздействие поллютантов зависит от результата химического взаимодействия между компонентами токсических смесей. Поэтому результаты тестирования объектов, добытых в природных водоемах, всегда дают возможность более реалистичной оценки стрессового ответа организма, чем острые лабораторные опыты [Fernandes et al., 2008; Pandey et al., 2008].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что наборы изоферментов GST рыб могут быть рассмотрены в качестве специфических биомаркеров загрязнения и служить хорошим ин-

струментом для исследования окружающей среды. Также многие исследователи отмечают наличие у рыб механизмов генетической регуляции GST, независимых от системы фазы I биотрансформации ксенобиотиков. Это делает их уникальными биомаркерами воздействия вредных веществ и позволяет включить в систему эколого-биохимического мониторинга.

Данная работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ «Ведущие научные школы Российской Федерации» – 306.2008.4; программы Российской академии наук «Биологические Ресурсы 2009–2011», программы Российской академии наук «Биоразнообразие-2009».

Литература

- Ирейкина С. А.* Молекулярные биомаркеры антиоксидантной системы и биотрансформации загрязняющих веществ у рыб и моллюсков из импактных районов залива Петра Великого (Японское море): Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Владивосток, 2008. 20 с.
- Кашулин Н. А.* Ихтиологические основы биоиндикации загрязнения среды тяжелыми металлами: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. Петрозаводск, 2000. 42 с.
- Немова Н. Н.* Биохимические эффекты накопления ртути у рыб. М.: Наука, 2005. 164 с.
- Немова Н. Н., Высоцкая П. У.* Биохимическая индикация состояния рыб. М.: Наука, 2004. 215 с.
- Ahmad I., Maria V. L., Oliveira M. et al.* Oxidative stress and genotoxic effects in gill and kidney of *Anguilla anguilla* L. exposed to chromium with or without pre-exposure to beta-naphthoflavone // *Mutat. Res.* 2006. Vol. 608, N 1. P. 16–28.
- Andersson T., Forlin L.* Regulation of the cytochrome P450 enzyme system in fish // *Aquat. Toxicol.* 1992. Vol. 24. P. 1–20.
- Arabi M., Alaeddini M. A.* Metal-ion-mediated oxidative stress in the gill homogenate of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): antioxidant potential of manganese, selenium, and albumin // *Biol. Trace Elem. Res.* 2005. Vol. 108, N 1–3. P. 155–168.
- Arukwe A., Celius T., Walther B. T., Goksøyr A.* Effects of xenoestrogen treatment on zona radiata protein and vitellogenin expression in Atlantic salmon (*Salmo salar*) // *Aquat. Toxicol.* 2000. Vol. 49, N 3. P. 159–170.
- Arukwe A., Nordbo B.* Hepatic biotransformation responses in Atlantic salmon exposed to retinoic acids and 3,3',4,4'-tetrachlorobiphenyl (PCB congener 77) // *Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol.* 2008. Vol. 147, N 4. P. 470–482.
- Bagnyukova T. V., Chahrak O. I., Lushchak V. I.* Coordinated response of goldfish antioxidant defenses to environmental stress // *Aquat. Toxicol.* 2006. Vol. 78, N 4. P. 325–331.
- Banni M., Bouraoui Z., Ghedira J. et al.* Acute effects of benzo[a]pyrene on liver phase I and II enzymes, and DNA damage on sea bream *Sparus aurata* // *Fish Physiol. Biochem.* 2008. Vol. 35, N 2. P. 293–299.

- Bernhoff A., Hektoen H., Skaare J. U., Ingebrigtsen K. Tissue distribution and effects on hepatic xenobiotic metabolising enzymes of 2,3,3',4,4'-pentachlorobiphenyl (PCB-105) in cod (*Gadus morhua*) and rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) // Environ. Pollut. 1994. Vol. 85, N 3. P. 351–359.
- Blanchette B., Feng X., Singh B. R. Marine Glutathione S-Transferases // Mar. Biotechnol. 2007. Vol. 9, N 5. P. 513–542.
- Boon J. P., Everaarts J. M., Hillebrand M. T. et al. Changes in levels of hepatic biotransformation enzymes and haemoglobin levels in female plaice (*Pleuronectes platessa*) after oral administration of a technical polychlorinated biphenyl mixture (Clophen A40) // Sci. Total. Environ. 1992. Vol. 114. P. 113–133.
- Bouraoui Z., Banni M., Ghedira J. et al. Acute effects of cadmium on liver phase I and phase II enzymes and metallothionein accumulation on sea bream *Sparus aurata* // Fish Physiol. Biochem. 2008. Vol. 34, N 3. P. 201–207.
- Burgeot T., Bocquene G., Porte C. et al. Bioindicators of pollutant exposure in the northwestern Mediterranean Sea // Mar. Ecol. Prog. Ser. 1996. Vol. 131. P. 125–141.
- Carrera E. P., Garsia-Lopes A., Martin del Rio Mdel P. et al. Effects of 17beta-estradiol and 4-nonylphenol on osmoregulation and hepatic enzymes in gillhead sea bream (*Sparus auratus*) // Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol. 2007. Vol. 145, N 2. P. 210–217.
- Cazenave J., Bistoni M. A., Pesce S. F., Wunderlin D. A. Differential detoxification and antioxidant response in diverse organs of *Corydoras paleatus* experimentally exposed to microcystin-RR // Aquat. Toxicol. 2006. Vol. 76. P. 1–12.
- Chapman L. M., Roling J. A., Bingham L. K. et al. Construction of a subtractive library from hexavalent chromium treated winter flounder (*Pseudopleuronectes americanus*) reveals alterations in non-selenium glutathione peroxidases // Aquat. Toxicol. 2004. Vol. 67, N 2. P. 181–194.
- Chen G., Xu Y., Xu L. et al. Influence of dioxin and metal-contaminated sediment on phase I and II biotransformation enzymes in silver crucian carp // Ecotoxicol. Environ. Saf. 1998. Vol. 40, N 3. P. 234–238.
- Coban T., Beduk Y., Iscan M. In vitro effects of cadmium and nickel on glutathione, lipid peroxidation and glutathione S-transferase in human kidney // Toxicol. In Vitro. 1996. Vol. 10. P. 241–245.
- Collier T. K., Singh S. V., Awasthi Y. C., Varanasi U. Hepatic xenobiotic metabolizing enzymes in two species of benthic fish showing different revalences of contaminant-associated liver neoplasms // Toxicol. Appl. Pharmacol. 1992. Vol. 113. P. 319–324.
- Collier T. K., Varanasi U. Hepatic activities of xenobiotic metabolizing enzymes and biliary levels of xenobiotics in English sole (*Parophrys vetulus*) exposed to environmental contaminants // Arch. Environ. Contam. Toxicol. 1991. Vol. 20, N 4. P. 462–473.
- Cvec G. Membrane electrostatics // Biochem. Biophys. Acta. 1990. Vol. 1031, N 3. P. 371–382.
- Eckwert H., Alberti G., Kohler H. R. The induction of stress proteins (hsp) in *Oniscus asellus* (Isopoda) as a molecular marker of multiple heavy metal exposure I. Principles and toxicological assessment // Ecotoxicology. 1997. Vol. 6. P. 249–262.
- Elskus A. A. Estradiol and estriol suppress CYP1A expression in rainbow trout primary hepatocytes // Mar. Environ. Res. 2004. Vol. 58. P. 463–467.
- Farombi E. O., Adelowo O. A., Ajimoko Y. R. Biomarkers of oxidative stress and heavy metal levels as indicators of environmental pollution in African cat fish (*Clarias gariepinus*) from Nigeria Ogun River // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2007. Vol. 4, N 2. P. 158–165.
- Fernandes C., Fontainhas-Fernandes A., Ferreira M., Salgado M. A. Oxidative stress response in gill and liver of *Liza saliens*, from the Esmoriz-Paramos Coastal Lagoon, Portugal // Arch. Environ. Contam. Toxicol. 2008. Vol. 55. P. 262–269.
- Filho D. W., Torres M. A., Tribess T. B. et al. Influence of season and pollution on the antioxidant defenses of the cichlid fish acar (*Geophagus brasiliensis*) // Braz. J. Med. Biol. Res. 2001. Vol. 34. P. 719–726.
- Franco J. L., Posser T., Mattos J. J. et al. Biochemical alterations in juvenile carp (*Cyprinus carpio*) exposed to zinc: glutathione reductase as a target // Mar. Environ. Res. 2008. Vol. 66, N 1. P. 88–89.
- Gallagher E. P., Gross T. S., Sheehy K. M. Decreased glutathione S-transferase expression and activity and altered sex steroids in Lake Apopka brown bullheads (*Ameiurus nebulosus*) // Aquat. Toxicol. 2001. Vol. 55, N 3–4. P. 223–237.
- Gravato C., Santos M. A. *Dicentrarchus labrax* biotransformation and genotoxicity responses after exposure to a secondary treated industrial/urban effluent // Ecotoxicol. Environ. Saf. 2003. Vol. 55, N 3. P. 300–306.
- Huang D. J., Zhang Y. M., Song G. et al. Contaminants-induced oxidative damage on the carp *Cyprinus carpio* collected from the upper Yellow River, China // Environ. Monit. Assess. 2007. Vol. 128, N 1–3. P. 483–488.
- Hughes E. M., Gallagher E. P. Effects of 17-beta estradiol and 4-nonylphenol on phase II electrophilic detoxification pathways in largemouth bass (*Micropterus salmoides*) liver // Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol. 2004. Vol. 137, N 3. P. 237–247.
- Iskan M., Coban T., Eke B. C., Iscan M. Y. Differential responses of hepatic monooxygenases and glutathione S-transferases of mice to a combination of cadmium and nickel // Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol. 1995. Vol. 111C. P. 61–68.
- Jiménez-Tenorio N., Salamanca M. J., Garcia-Luque E. et al. Chronic bioassay in benthic fish for the assessment of the quality of sediments in different areas of the coast of Spain impacted by acute and chronic oil spills // Environ Toxicol. 2008. Vol. 23, N 5. P. 634–642.
- Kehrer J. P. The Haber–Weiss reaction and mechanisms of toxicity // Toxicology. 2000. Vol. 149. P. 43–50.
- Kim J.-H., Raisuddin S., Rhee J.-S. et al. Molecular cloning, phylogenetic analysis and expression of a MAPEG superfamily gene from the pufferfish *Takifugu obscurus* // Comp. Biochem. Physiol. C. Toxicol. Pharmacol. 2009. Vol. 149. P. 358–362.
- Kopecka J., Pempkowiak J. Temporal and spatial variations of selected biomarker activities in flounder (*Platichthys flesus*) collected in the Baltic proper // Ecotoxicol. Environ. Saf. 2008. Vol. 70, N 3. P. 379–391.

- Krca S., Zaja R., Calić V. et al. Hepatic biomarker responses to organic contaminants in feral chub (*Leuciscus cephalus*) – laboratory characterization and field study in the Sava River, Croatia // Environ. Toxicol. Chem. 2007. Vol. 26, N 12. P. 2620–2633.
- Liu H., Wang W., Zhang J., Wang X. Effects of copper and its ethylenediaminetetraacetate complex on the antioxidant defenses of the goldfish, *Carassius auratus* // Ecotoxicol. Environ. Saf. 2006. Vol. 65, N 3. P. 350–354.
- Lopes P. A., Pinheiro T., Santos M. C. et al. Response of antioxidant enzymes in freshwater fish populations (*Leuciscus alburnoides complex*) to inorganic pollutants exposure // Sci. Total. Environ. 2001. Vol. 280, N 1–3. P. 153–163.
- Martínez-Gómez C., Campillo J. A., Benedicto J. et al. Monitoring biomarkers in fish (*Lepidorhombus boschii* and *Callionymus lyra*) from the northern Iberian shelf after the Prestige oil spill // Mar. Pollut. Bull. 2006. Vol. 53, N 5–7. P. 305–314.
- Mdegela R. H., Myburgh J., Correia D. et al. Evaluation of the gill filament-based EROD assay in African Sharptooth Catfish (*Clarias gariepinus*) as a monitoring tool for waterborne PAH-type contaminants // Ecotoxicology. 2006a. Vol. 15. P. 51–59.
- Mdegela R. H., Braathen M., Correia D. et al. Influence of 17 α -ethynylestradiol on CYP1A, GST and biliary FACs responses in male African sharptooth catfish (*Clarias gariepinus*) exposed to waterborne Benzo[a]Pyrene // Ecotoxicology. 2006b. Vol. 15, N 8. P. 629–637.
- Monferran M. V., Pesce S. F., Cazenave J., Wunderlin D. A. Detoxification and antioxidant responses in diverse organs of *Jenynsia multidentata* experimentally exposed to 1,2- and 1,4-dichlorobenzene // Environ. Toxicol. 2008. Vol. 23, N 2. P. 184–192.
- Monteiro M., Quintaneiro C., Nogueira A. J. et al. Impact of chemical exposure on the fish *Pomatoschistus microps* Krøyer (1838) in estuaries of the Portuguese Northwest coast // Chemosphere. 2007. Vol. 66, N 3. P. 514–522.
- Moriwaki H., Osborne M. R., Phillips D. H. Effects of mixing metal ions on oxidative DNA damage mediated by a Fenton-type reduction // Toxicol. In Vitro. 2008. Vol. 22. P. 36–44.
- Napierska D., Kopecka J., Podolska M., Pempkowiak J. Hepatic glutathione S-transferase activity in flounder collected from contaminated and reference sites along the Polish coast // Ecotoxicol. Environ. Saf. 2006. Vol. 65, N 3. P. 355–363.
- Napierska D., Podolska M. Biomarkers of contaminant exposure: results of a field study with flounder (*Platichthys flesus*) from the southern Baltic Sea // Mar. Pollut. Bull. 2005. Vol. 50, N 7. P. 758–767.
- Navas J. M., Segner H. Modulation of trout 7-ethoxyresorufin-O-deethylase (EROD) activity by estradiol and octylphenol // Mar. Environ. Res. 2000. Vol. 50. P. 157–162.
- Otto D. M., Moon T. W. Phase I and II enzymes and antioxidant responses in different tissues of brown bullheads from relatively polluted and non-polluted systems // Arch. Environ. Contam. Toxicol. 1996. Vol. 31, N 1. P. 141–147.
- Padrós J., Pelletier E., Ribeiro C. O. Metabolic interactions between low doses of benzo[a]pyrene and tributyltin in arctic charr (*Salvelinus alpinus*): a long-term in vivo study // Toxicol. Appl. Pharmacol. 2003. Vol. 192, N 1. P. 45–55.
- Pandey S., Parvez S., Ansari R. A. et al. Effects of exposure to multiple trace metals on biochemical, histological and ultrastructural features of gills of a freshwater fish, *Channa punctata* Bloch // Chem. Biol. Interact. 2008. Vol. 174, N 3. P. 183–192.
- Pathiratne A., Chandrasekera L. W., Pathiratne K. A. Use of biomarkers in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) to assess the impacts of pollution in Bolgoda Lake, an urban water body in Sri Lanka // Environ. Monit Assess. 2008. (in press)
- Pérez-López M., Nóvoa Valiñas M. C., Melgar Riol M. J. Induction of cytosolic glutathione S-transferases from Atlantic eel (*Anguilla Anguilla*) after intraperitoneal treatment with polychlorinated biphenyls // Sci. Total. Environ. 2002a. Vol. 297, N 1–3. P. 141–151.
- Pérez-López M., Nóvoa-Valiñas M. C., Melgar-Riol M. J. Glutathione S-transferase cytosolic isoforms as biomarkers of polychlorinated biphenyl (Arochlor-1254) experimental contamination in rainbow trout // Toxicol. Lett. 2002b. Vol. 136, N 2. P. 97–106.
- Porte C., Escarpín E., García de la Parra L. M. et al. Assessment of coastal pollution by combined determination of chemical and biochemical markers in *Mullus barbatus* // Mar. Ecol. Prog. Ser. 2002. Vol. 235. P. 205–216.
- Qian Y., Yin D., Li Y. et al. Effects of four chlorobenzenes on serum sex steroids and hepatic microsome enzyme activities in crucian carp, *Carassius auratus* // Chemosphere. 2004. Vol. 57, N 2. P. 127–133.
- Rabestein D. L., R. Guevremont C. A. Evans, Glutathione and its metal-complexes // H. Siegel (Ed.). Metal Ions in Biological Systems. Marcel Dekker, New York, 1985. P. 104–141.
- Ricci M. S., Toscano D. G., Mattingly C. J., Toscano W. A. Estrogen receptor reduces CYP1A induction in cultured human endometrial cells // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274, N 6. P. 3430–3438.
- Ruus A., Sandvik M., Ugland K. I., Skaare J. U. Factors influencing activities of biotransformation enzymes, concentrations and compositional patterns of organochlorine contaminants in members of a marine food web // Aquat. Toxicol. 2002. Vol. 61, N 1–2. P. 73–87.
- Sanchez W., Palluel O., Meunier L. et al. Copper-induced oxidative stress in three-spined stickleback: relationship with hepatic metal levels // Environ. Toxicol. Pharmacol. 2005. Vol. 19. P. 177–183.
- Schmidt K., Steinberg C. E., Pflugmacher S., Staaks G. B. Xenobiotic substances such as PCB mixtures (Aroclor 1254) and TBT can influence swimming behavior and biotransformation activity (GST) of carp (*Cyprinus carpio*) // Environ. Toxicol. 2004. Vol. 19, N 5. P. 460–470.
- Sen A., Semiz A. Effects of metals and detergents on biotransformation and detoxification enzymes of leaping mullet (*Liza saliens*) // Ecotoxicol. Environ. Saf. 2007. Vol. 68, N 3. P. 405–411.
- Silva C. A., Oliveira Ribeiro C. A., Katsumiti A. et al. Evaluation of waterborne exposure to oil spill 5 years after an accident in Southern Brazil // Ecotoxicol. Environ. Saf. 2009. Vol. 72, N 2. P. 400–409.
- Simonato J. D., Guedes C. L., Martinez C. B. Biochemical, physiological, and histological changes

in the neotropical fish *Prochilodus lineatus* exposed to diesel oil // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2008. Vol. 69, N 1. P. 112–120.

Sole M., Porte C., Barcelo D. Vitellogenin induction and other biochemical responses in carp (*Cyprinus carpio*) after experimental injection with 17 β -ethynylestradiol // *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2000. Vol. 38. P. 494–500.

Song S. B., Xu Y., Zhou B. S. Effects of hexachlorobenzene on antioxidant status of liver and brain of common carp (*Cyprinus carpio*) // *Chemosphere.* 2006. Vol. 65, N 4. P. 699–706.

Stacey N. H., Klaassen C. D. Comparison of the effects of metals in cellular injury and lipid peroxidation in isolated rat hepatocytes // *J. Toxicol. Environ. Health.* 1981. Vol. 7. P. 147–189.

Stalker M. J., Kirby G. M., Kocak T. E. et al. Loss of glutathione S-transferases in pollution-associated liver neoplasms in white suckers (*Catostomus commersoni*) from Lake Ontario // *Carcinogenesis.* 1991. Vol. 12, N 12. P. 2221–2226.

Stephensen E., Svavarsson J., Sturve J. et al. Biochemical indicators of pollution exposure in shorthorn sculpin (*Myoxocephalus scorpius*), caught in four harbours on the southwest coast of Iceland // *Aquat. Toxicol.* 2000. Vol. 48. P. 431–442.

Stien X., Percic P., Gnassia-Barelli M. et al. Evaluation of biomarkers in caged fishes and mussels to assess the quality of waters in a bay of the NW Mediterranean Sea // *Environ. Pollut.* 1998. Vol. 99, N 3. P. 339–345.

Sturve J., Hasselberg L., Fälth H. et al. Effects of North Sea oil and alkylphenols on biomarker responses in juvenile Atlantic cod (*Gadus morhua*) // *Aquat. Toxicol.* 2006. Vol. 78.

Tuvikene A., Huuskonen S., Koponen K. et al. Oil shale processing as a source of aquatic pollution: monitoring of the biologic effects in caged and feral freshwater fish // *Environ. Health Perspect.* 1999. Vol. 107, N 9. P. 745–752.

Uguz C., Iscan M., Ergüven A. et al. The bioaccumulation of nonylphenol and its adverse effect on the liver of rainbow trout (*Onchorynchus mykiss*) // *Environ. Res.* 2003. Vol. 92, N 3. P. 262–270.

Vaccaro E., Meucci V., Intorre L. et al. Effects of 17 β -estradiol, 4-nonylphenol and PCB 126 on the estrogenic activity and phase 1 and 2 biotransformation enzymes in male sea bass (*Dicentrarchus labrax*) // *Aquat. Toxicol.* 2005. Vol. 75, N 4. P. 293–305.

van der Oost R., Beyer J., Vermeulen P. E. Fish Bioaccumulation and biomarkers in environmental risk

assessment: a review // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2003. Vol. 13. P. 57–149.

van Schancke A., Holtz F., van der Meer J. P. et al. Dose- and time-dependent formation of biliary benzo[a]pyrene metabolites in the marine flatfish dab (*Limanda limanda*) // *Environ. Toxicol. Chem.* 2001. Vol. 20, N 8. P. 1641–1647.

Varanasi U., Stein J. E., Nishimoto M. et al. Chemical Carcinogenesis in Feral Fish: Uptake, Activation, and Detoxication of Organic Xenobiotics // *Environ. Health Perspect.* 1987. Vol. 71. P. 155–170.

Vieira L. R., Sousa A., Frasco M. F. et al. Acute effects of Benzo[a]pyrene, anthracene and a fuel oil on biomarkers of the common goby Pomatoschistus microps (*Teleostei, Gobiidae*) // *Sci. Total. Environ.* 2008. Vol. 395, N 2–3. P. 87–100.

Viganò L., Arilloi A., Falugi C. et al. Biomarkers of exposure and effect in flounder (*Platichthys flesus*) exposed to sediments of the Adriatic sea // *Mar. Pollut. Bull.* 2001. Vol. 42, N 10. P. 887–894.

Walker P. A., Bury N. R., Hogstrand C. Influence of culture conditions on metal-induced responses in a cultured rainbow trout gill epithelium // *Environ. Sci. Technol.* 2007. Vol. 41, N 18. P. 6505–6513.

Wang C., Zhao Y., Zheng R. et al. Effects of tributyltin, benzo[a]pyrene, and their mixture on antioxidant defense systems in *Sebastiscus marmoratus* // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2006. Vol. 65, N 3. P. 381–387.

Whyte J. J., Jung R. E., Schmitt C. J., Tillitt D. D. Ethoxyresorufin-O-deethylase (EROD) activity in fish as a biomarker of chemical exposure // *Crit. Rev. Toxicol.* 2000. Vol. 30. P. 347–570.

Willett K. L., Gardinali P. R., Lienesch L. A., Di Giulio R. T. Comparative metabolism and excretion of benzo(a)pyrene in 2 species of ictalurid catfish // *Toxicol. Sci.* 2000. Vol. 58, N 1. P. 68–76.

Wu Y. Q., Wang C. G., Wang Y. et al. Antioxidant responses to benzo[a]pyrene, tributyltin and their mixture in the spleen of *Sebastiscus marmoratus* // *J. Environ. Sci.* 2007. Vol. 19, N 9. P. 1129–1135.

Xu L., Chen J., Zhang Y. et al. Biomarker studies on gold-lined sea bream (*Rhabdosargus sarba*) exposed to benzo[a]pyrene // *Water. Sci. Technol.* 2001. Vol. 43, N 2. P. 155–160.

Yu I. T., Rhee J. S., Raisuddin S., Lee J. S. Characterization of the glutathione S-transferase-Mu (GSTM) gene sequence and its expression in the hermaphroditic fish, *Kryptolebias marmoratus* as a function of development, gender type and chemical exposure // *Chem. Biol. Interact.* 2008. Vol. 174, N 2. P. 118–125.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Борвинская Екатерина Витальевна

стажер-исследователь
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: katsu@inbox.ru
тел. (8142) 571819

Borvinskaya, Ekaterina

Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian
Academy of Science
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: katsu@inbox.ru
tel. (8142) 571819

Смирнов Лев Павлович

ведущий научный сотрудник, д. б. н.
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: leo@bio.krc.karelia.ru
тел. (8142) 571819

Немова Нина Николаевна

директор ИБ КарНЦ РАН, зав. лаб. экологической
биохимии, д. б. н., проф., чл.-корр. РАН
Институт биологии Карельского научного центра РАН
ул. Пушкинская, 11, Петрозаводск, Республика Карелия,
Россия, 185910
эл. почта: nemova@krc.karelia.ru
тел. (8142) 783615

Smirnov, Lev

Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian
Academy of Science
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: leo@bio.krc.karelia.ru
tel. (8142) 571819

Nemova, Nina

Institute of Biology, Karelian Research Centre, Russian
Academy of Science
11 Pushkinskaya St., 185910 Petrozavodsk, Karelia, Russia
e-mail: nemova@krc.karelia.ru
tel. (8142) 783615